

Vi skal blive bedre til at teste for latent tuberkulose i Danmark

Anne Christine Nordholm¹, Pernille Ravn², Kristina Langholz Kristensen^{1,2,3}, Ulrikka Nygaard⁴, Sidse Graff Jensen⁵, Christian Wejse^{6,7}, Åse Bengård Andersen⁸ & Troels Lillebæk^{1,9}

STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier, Statens Serum Institut
- 2) Infektionsmedicinsk Afsnit, Medicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 3) Lunge- og infektionsmedicinsk Afdeling, Nordsjællands Hospital Hillerød
- 4) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
- 5) Lungemedicinsk Afsnit, Medicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 6) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 7) Center for Global Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
- 8) Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet
- 9) Afdeling for Global Sundhed, Institut for Folkesundhed, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V09190494

Tuberkulose (tb) har plaget mennesker overalt på kloden i flere tusinde år og udgør stadig en global trussel. Tb forårsages af *Mycobacterium tuberculosis*, som er den mikroorganisme, der på verdensplan slår flest mennesker ihjel [1]. En fjerdedel af verdens befolkning er inficerede med *M. tuberculosis* og udgør dermed et potentielt infektionsreservoir [2, 3]. De har såkaldt latent tuberkuloseinfektion (LTBI), dvs. infektion uden kliniske eller radiologiske tegn på sygdom [4]. Livstidsrisikoen for at udvikle sygdom efter smitte er ca. 10% [5], og den er størst i de første år efter eksposition, men det er ikke muligt at forudsige, hvem der udvikler sygdom. LTBI er vigtig at diagnosticere, idet behandling reducerer risikoen for sygdom med 60-90% [4, 6, 7]. Hvor tidligere strategier især har været rettet mod at diagnosticere og behandle patienter med aktiv tb, indgår nu tanken om at reducere »infektionsreservoir« ved at reducere forekomsten af LTBI som næste trin i World Health Organization (WHO)'s End TB Strategy [5].

Det estimeres, at LTBI findes hos 0-10% af befolkningen i Danmark [2, 3], men det reelle omfang er ukendt og varierer med testpopulationen; f.eks. er LTBI-prævalensen lav blandt gymnasielever (1,9%), højere blandt gymnasiepersonale (4,2%) [8] og ganske høj blandt unge asylansøgere (11%) [9] og socialt udsatte (17%) [10]. Der foreligger ingen opgørelse over LTBI i Danmark, da det ikke er anmeldelsespligtigt, hvilket WHO ellers advokerer for [1]. I denne artikel fokuseres der på nuværende anbefalinger for test og behandling af LTBI.

HVAD BETYDER DET, AT MAN HAR LATENT TUBERKULOSEINFEKTION?

M. tuberculosis overføres ved dråbeinfektion fra personer med smitsom lunge-tb. *M. tuberculosis* opformerer intracellulært, det primære lungefokus dannes, og naive T-celler i de regionale lymfeknuder præsenteres for *M. tuberculosis*, hvorefter de differentierer og udskiller interferon (IFN)-gamma [11]. Det primære lungefokus udgør sammen med den transiente hilusadenitis Ghons kompleks [11]. Dannelsen af Ghons kompleks og etablering af et cellulært immunrespons tager 3-6 uger. Denne fase er asymptomatisk, og hermed er den latente infektion etableret. Herefter vil de gængse LTBI-test, Mantoux- og interferon gamma release assay-test (IGRA), normalt være positive [12]. Et positivt testresultat betyder blot, at immunsystemet genkender *M. tuberculosis*, men viser ikke, om personen er inficeret med levende bakterier [11].

Tidligere antog man, at *M. tuberculosis* »lå i dvale« under LTBI, men nyere undersøgelser tyder på, at der er en vis kontinuerlig aktivitet med interaktioner mellem *M. tuberculosis* og den inficerede persons immunsystem [13]. Der er tale om dynamiske processer, og man forestiller sig et kontinuum fra smittetidspunktet til udvikling af egentlig sygdom, som kan opdeles i flere stadier: en stabil LTBI-fase, en ustabil fase og subklinisk tb [14]. Denne forståelse kan have implikationer for mere specifikke diagnostiske redskaber i fremtiden samt for behandlingsmuligheder og vaccineanvendelse. Endnu kan der dog ikke skelnes mellem de forskellige stadier, hvorfor de i praksis ikke kan bruges til vejledning af læge og patient. Det er til gengæld helt afgørende at differentiere imellem LTBI og aktiv tb, når man skal vælge den rette behandling, så man ikke risikerer at give LTBI-behandling til en person med aktiv tb med heraf følgende risiko for resistensudvikling.

DIAGNOSTIK – SKAL, SKAL IKKE?

Der er to test i brug i Danmark: Mantoux og Quantiferon (QFT), som er et IGRA. Man kan ikke differentiere mellem LTBI og aktiv tb-sygdom med nogen af disse test. Testene kaldes for »indirekte tb-test«, idet de måler T-cellernes evne til at genkende mykobakterieantigener. Hverken Mantoux eller QFT er ideelle diag-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ WHO øger fokus på latent tuberkuloseinfektion (LTBI) i lavincidenslande.
- ▶ Tuberkulose (tb)-forekomsten kan reduceres, hvis diagnostik og behandling af LTBI forbedres.
- ▶ Profylaktisk behandling gives til børn, der er < 5 år og har kendt tb-eksponering, børn med LTBI og voksne, der har LTBI og er i risiko for at få tb-sygdom pga. nylig udsættelse for smitte eller særlig komorbiditet.

FIGUR 1 / QuantiFERON er en interferon gamma release assay-test på fuldblod og er nu den mest udbredte test for latent tuberkuloseinfektion i Danmark. En positiv test betyder, at der er immunologisk hukommelse for *Mycobacterium tuberculosis*.



nostiske test for LTBI, da den ideelle test kun bør blive positiv hos dem, der er inficeret med *M. tuberculosis* og udvikler sygdom. Mantoux er mange steder blevet erstattet af QFT, som har de fordele, at det kun er nødvendigt med én patientkontakt (hvis testen er negativ), og at antigenerne ikke findes i bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinestammen, hvorfor QFT ikke bliver »falsk positiv« hos BCG-vaccinerede. I QFT er antigenerne specifikke for *M. tuberculosis* med sjældne undtagelser (*M. kansasii*, *M. marinum* og *M. szulgai*) [12]. QFT består af fire rør, hvoraf to er coatede med *M. tuberculosis*-antigener, et er en positiv kontrol (mitogencoated), som ved for lav værdi kan indikere, at personen ikke kan producere nok IFN-gamma, og det sidste er en negativ kontrol (nil, uden coating), som skal justere for »baggrunds-IFN-gamma« (Figur 1 og Figur 2).

QFT har en lav positiv prædiktiv værdi (PPV) på 1,32% i Danmark [15], dvs. at QFT ikke kan bruges til vurdering af, hvem der har eller udvikler sygdom. PPV varierer med testpopulationen og er højere blandt børn (28,6%) [16] og hiv-positive personer (10%) [17] end blandt raske. I Danmark er tb meget sjældent hos etnisk danske børn (incidens 6,9 pr. 1.000.000) [18], hvorfor PPV vil være forskellig hos danske børn og immigrantbørn.

Et nyere norsk studie har vist, at høje IFN-gammaværdier (> 1 IE/ml) i QFT er associeret med signifikant øget risiko for progression til tb-sygdom [19]. Producenten bag QFT har fastsat en skæringsværdi på 0,35

FIGUR 2 / QuantiFERON-testen kaldes en »indirekte tb-test«, idet man med den måler T-cellernes evne til at genkende mykobakterieantigener. Testen består af fire rør: to med antigener samt en positiv kontrol og en negativ kontrol.



IE/ml. Det norske studie indikerer, at det kunne være en fordel at indføre separate skæringsværdier baseret på baggrundsrisikoen hos testpersonerne [19]. Dette ville betyde en højere skæringsværdi for immunkompetente med lav a priori-tb-risiko, og omvendt en lavere skæringsværdi for immuninkompetente patienter og personer i høj a priori-risiko for aktiv tb. I et systematisk review [20] fandt man en betydelig usikkerhed ved den nuværende skæringsværdi, idet der ved gentagelse af prøver f.eks. sås 57% tilfælde, der konverteredes fra et positivt resultat (IFN-gamma 0,35-0,8 IE/ml) til et negativt resultat. I tråd hermed diskuteres QFT's såkaldte gråzone på 0,35-1 IE/ml, hvor nogle foretrækker betegnelsen borderlinepositiv. Her kunne man vælge at se tiden an hos personer uden høj risiko for aktiv tb og kun behandle personer, hvor man har mistanke om LTBI, blandt sårbare patienter med høj risiko for aktiv tb-sygdom, f.eks. nysmittede og personer, der indleder behandling med potente biologiske lægemidler [21]. QFT har en høj negativ prædiktiv værdi på > 99% [15], hvilket er en fordel, idet prøven således med ganske stor nøjagtighed angiver, at sandsynligheden for at udvikle aktiv tb hos en person med negativ QFT er ekstremt lille. En udfordring er dog, at QFT har en sensitivitet på 86%, dvs. at et negativt resultat kan være falsk negativt og derved give »falsk tryghed« [22]. Ud over positivt eller negativt resultat kan prøven også blive inkonklusiv. Det kan skyldes problemer med selve analysen i laboratoriet, eller at patienten ikke kan producere robuste T-celleresponser. Det gælder f.eks. hiv-positive personer med lavt CD4-celletal (< 200) og personer, der er i massiv immunsuppressiv behandling [23].

HVEM SKAL VI TESTE?

Man bør nøje overveje, hvad indikationen er for at

TABEL 1 / Anbefalinger for hvem der skal testes og behandles for latent tuberkuloseinfektion. Modificeret udgave fra [12].

I risiko for tb-sygdom	Anbefalinger for LTBI-screening og behandling ^a
Børn < 5 år med kendt kontakt til smitsom patient med tb	Behandling uanset Mantoux- og QFT-svar
Børn med LTBI	< 5 år: Mantoux- og QFT-test, ved positiv test behandles ≥ 5 år: QFT-test, ved positiv test behandles
Voksne med nylig kontakt til smitsom patient med tb Forud for behandling med potente biologiske lægemidler såsom TNF-alfa-hæmmere Nydiagnosticerede hiv-positive Patienter der skal indlede dialysebehandling Patienter der skrives på venteliste til transplantation	Systematisk LTBI-screening med QFT-test, ved positiv test behandles
Udvalgte migranter såsom asylansøgere, kvoteflygtninge og familiesammenførte fra tb-højendemiske lande ^b	LTBI-screening med QFT-test og behandling anbefales
Socialt marginaliserede borgere såsom hjemløse og misbrugere Fængselsindsatte Personer på familiebesøg/rejse i tb-højendemiske lande i > 3-6 mdr.	LTBI-screening med QFT-test og behandling overvejes
Personale med løbende tæt kontakt til patienter med tb	LTBI-screening med QFT-test og behandling overvejes blandt nyansat personale

LTBI = latent tuberkuloseinfektion; QFT = QuantiFERON; tb = tuberkulose; TNF = tumornekrosefaktor.

a) Forudsætter altid, at aktiv tb-sygdom først udelukkes, inden evt. behandling for LTBI initieres; hvis det skønnes, at behandling for LTBI ikke kan gennemføres, kan et alternativ være followupkontroller med røntgenundersøgelse af thorax efter 3, 6 og 12 mdr.

b) Migrantrute > 3 mdr. og ophold i fængsel/asylcenter/flygtningelejr giver øget risiko for tb.

screenere for LTBI. Hvilke konsekvenser vil et positivt eller negativt testresultat få for den enkelte patient? Har man mistanke om aktiv tb-sygdom, anbefales brug af QFT som udgangspunkt ikke, da man som nævnt ikke kan skelne mellem LTBI og aktiv tb med testen [12], men den kan have sin plads i tb-udredning af børn [24]. Hvem skal vi så teste? WHO anbefaler systematisk screening af børn og voksne, som er kontakter til patienter med aktiv tb-sygdom, nydiagnosticerede hiv-positive personer, patienter, der skal behandles med biologiske lægemidler, patienter, der skal i dialyse, og patienter, der skal forberedes til transplantation [25]. Derudover anbefaler WHO, at man overvejer screening blandt fængselsindsatte, sundhedspersonale, migranter fra tb-højincidenceslande samt socialt udsatte såsom hjemløse og stofmisbrugere [25]. De nyeste danske guidelines [12] følger i store træk disse WHO-anbefalinger (Tabel 1), men der findes ingen opgørelser over, om anbefalingerne er implementeret i klinisk praksis. En igangværende opgørelse i Aarhus har vist, at et stort antal hiv-smittede ikke er screenede eller tilbudt forebyggende behandling, og der foreligger ingen opgørelser over, om hospitalsansatte på relevante afdelinger er screenede som anbefalet af WHO. Det er for nuværende ikke praksis i Danmark systematisk at teste og behandle fængselsindsatte eller andre socialt udsatte grupper i samfundet, men der er et igangværende studie af screening for LTBI og profylaktisk behandling af socialt udsatte i Danmark. Ligeledes undersøges det p.t., hvilke immigranter der er i størst risiko for at ud-

vikle aktiv tb, og derfor vil have gavn af systematisk screening og profylaktisk behandling ved ankomsten til Danmark [26]. Da immigranter har en høj risiko for tb mange år efter ankomsten, kan LTBI-behandling af dem være en vigtig del af arbejdet med at sænke tb-forekomsten [27].

ER BEHANDLING AF LATENT TUBERKULOSEINFEKTION EN GOD INVESTERING?

I lighed med mange ældre studier har et nyligt publiceret studie vist en stor gevinst af profylaktisk behandling, herunder en klar reduktion af aktiv tb blandt kontakter til personer med tb [28]. Efter LTBI-behandling reduceredes forekomsten af aktiv tb fra 11% i gruppen uden behandling til 0,2% i gruppen, der fik profylaktisk behandling [28]. Som hovedregel gælder det, at vi kun bør QFT-teste personer, som vi vil behandle i tilfælde af et positivt testresultat, såkaldt »test with intention to treat« [12]. Ud over ovennævnte grupper, der anbefales systematisk testet (og behandlet ved positivt testresultat), behandles alle børn under fem år med kendt tb-eksponering for LTBI, uanset Mantoux-/QFT-resultat [24, 25]. Det skyldes, at små børn har større risiko for at få aktiv tb og alvorlige sygdomsmanifestationer end ældre børn og voksne. Evt. behandling vil altid bero på en konkret klinisk vurdering af det enkelte tilfælde, og spørgsmålet bør konfereres med specialister inden for pædiatri, lunge- eller infektionsmedicin.

WHO anbefaler p.t. de fire følgende ligeværdige regimer til profylaktisk behandling af personer med LTBI

[25]: 1) isoniazid i 6-9 måneder, 2) isoniazid og rifampicin i 3-4 måneder, 3) højdosisisoniazid og rifapentin en gang ugentligt i tre måneder eller 4) rifampicin i 3-4 måneder. Flere studier tyder på bedre behandlingsadhærens og færre hepatotoksiske bivirkninger i regimerne med rifampicin alene eller kombinationsbehandling med rifampicin og isoniazid end med isoniazid som monoterapi [25]. I Danmark anbefales det, at voksne med LTBI behandles med enten isoniazid i seks måneder, rifampicin i fire måneder eller en kombinationsbehandling med rifampicin og isoniazid i tre måneder [12]. Børn med LTBI behandles i Danmark med højdosisisoniazid og rifapentin en gang ugentligt i tre måneder, eller daglig rifampicin og isoniazid i tre måneder, som det vil fremgå i en kommende version af guidelines [24]. Profylaktisk behandling ved LTBI med formodet multiresistent (MDR) tb vil ofte bestå af moxifloxacin evt. sammen med ethambutol, men afhænger altid af resistensmønstret hos indekspatienten og er en specialstopgave, der i hvert enkelt tilfælde vurderes af MDR-gruppen [12].

KONKLUSION: LATENT TUBERKULOSEINFEKTION, OG HVAD SÅ?

Hvis vi skal sænke forekomsten af aktiv tb i Danmark, skal vi blive bedre til at finde og behandle personer med LTBI, inden de udvikler smitsom tb. Det er uklart, i hvilken grad de gældende LTBI-guidelines i Danmark følges i klinisk praksis, hvilket bør undersøges. Med de nuværende indirekte tb-test kan man ikke skelne mellem aktiv tb-sygdom og LTBI, hvilket illustrerer immunologisk hukommelse for *M. tuberculosis*. QFT er med sin høje negative prædiktive værdi (99%) god til udelukkelse af efterfølgende tb-sygdom ved negativt testresultat. Dog kan QFT med den lave PPV (1%) ikke bruges til vurdering af, hvem der vil udvikle sygdom. På baggrund af øget risiko for at progredierte fra infektion til sygdom bør vi i Danmark følge WHO's anbefalinger for, hvilke patientgrupper der skal undersøges og behandles, som beskrevet ovenfor samt etablere screeningsstrategier for socialt marginaliserede personer og migranter, der er i høj tb-risiko, samt i nogle tilfælde fængselsindsatte og udvalgt sundhedspersonale. Det kunne endvidere være fordelagtigt at indføre en systematisk overvågning af LTBI-test og behandling i Danmark som led i de eksisterende tb-præventionsstrategier.

SUMMARY

Anne Christine Nordholm, Pernille Ravn, Kristina Langholz Kristensen, Ulrikka Nygaard, Sidse Graff Jensen, Christian Wejse, Åse Bengård Andersen & Troels Lillebæk:

Testing for latent tuberculosis infection needs to be improved in Denmark

Ugeskr Læger 2019;181:V09190494

Tuberculosis (TB) remains a public health emergency worldwide. WHO recommends low-incidence countries to increase awareness of latent tuberculosis infection (LTBI) as part of a national preventive strategy. This review focuses on the burden of TB in Denmark, which might be reduced, if more focus was paid on diagnosing LTBI in relevant patients, and treatment to prevent future active TB cases was initiated. LTBI testing should be considered in persons at risk of TB disease, who will benefit from LTBI treatment, e.g. recently infected persons or persons having undergone organ transplantation or having comorbidity such as HIV, dialyses, and immunosuppression.

KORRESPONDANCE: Anne Christine Nordholm. E-mail: anch@ssi.dk

ANTAGET: 22. oktober 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. november 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Global tuberculosis report 2018. WHO, 2018.
2. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13:e1002152.
3. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2019;12:1900655.
4. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015;46:1563-76.
5. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. WHO, 2014.
6. Smieja M, Marchetti C, Cook D et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001363.
7. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15:603-22.
8. Jepsen M, Krause TG, Moryl D et al. Sammenligning af QuantiFERON og hudtest ved mulig tuberkuloseinfektion. *Ugeskr Læger* 2009;171:2625-31.
9. Ahmad BB, Kristensen KL, Glenthøj JP et al. Latent tuberculosis infection among minor asylum seekers in Denmark. *Eur Respir J* 26. sep 2019 (e-pub ahead of print).
10. Stærke NB, Hilberg O, Wejse C et al. Latent tuberculosis infection is prevalent among socially marginalised citizens in Aarhus, Denmark. *Dan Med J* 2016;63(7):4-8.
11. Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? *Eur Respir J* 2009;33:956-73.
12. Kruse A, Hvass AF, Wejse C et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark – et nationalt tuberkuloseprogram 2018. Dansk Lungemedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi og Statens Serum Institut, 2018:1-86.
13. Ruhwald M, Diel R. Escaping the Plato's cave of latent tuberculosis testing: a path for developers of predictive tests for risk of tuberculosis. *Eur Respir J* 2018;52:1801616.
14. Esmail H, Barry CE, Young DB et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369:20130437.
15. Hermansen TS, Lillebæk T, Kristensen KL et al. Prognostic value of interferon- γ release assays. *Thorax* 2016;71:652-8.
16. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:88-95.
17. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR et al. IGRA for the diagnosis of latent TB infection in HIV-infected individuals – a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:230-8.
18. Nordholm AC, Holm LL, Svensson E et al. Tuberculosis transmission in Danish children; a nationwide register-based study. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:340-3.
19. Winje BA, White R, Syre H et al. Stratification by interferon- γ 3 release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax* 2018;73:652-61.
20. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN- γ) release assays a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1267-76.
21. Nordgaard-Lassen I, Belard E, Dahlerup JF et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF- α treatment. *Dan Med J* 2012;59(7):C4480.

22. Hermansen T, Lillebæk T, Hansen ABE et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test performance in Denmark. *Tuberculosis* 2014;94:616-21.
23. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients: A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1168-76.
24. Kruse A, Poulsen A, Bengård Andersen Å et al. Tuberkulose hos børn og unge. *Dansk Pædiatrisk Selskab*, 2018:1-11.
25. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization, 2018.
26. Langholz Kristensen K, Nørredam M, Lillebæk T et al. Tuberkulose blandt asylansøgere. *Ugeskr Læger* 2018;180:V11170.
27. Kunst H, Burman M, Arnesen TM et al. Tuberculosis and latent tuberculous infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:840-51.
28. Reichler MR, Khan A, Sterling TR et al. Risk factors for tuberculosis and effect of preventive therapy among close contacts of persons with infectious tuberculosis. *Clin Infect Dis* 24. maj 2019 (e-pub ahead of print).